



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 41 18 014 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**C07 D 333/24**  
A 61 K 31/38

⑳ Aktenzeichen: P 41 18 014.3  
㉑ Anmeldetag: 1. 6. 91  
㉒ Offenlegungstag: 3. 12. 92

**DE 41 18 014 A 1**

㉓ **Anmelder:**

Rhône-Poulenc Rorer GmbH, 5000 Köln, DE

㉔ **Vertreter:**

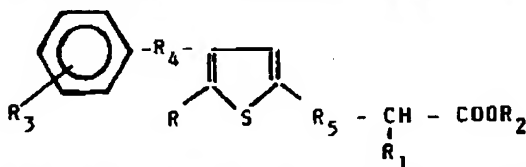
Hauck, H., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing., 8000 München; Graafs, E., Dipl.-Ing., 2000 Hamburg; Wehnert, W., Dipl.-Ing., 8000 München; Döring, W., Dipl.-Wirtsch.-Ing. Dr.-Ing., 4000 Düsseldorf; Beines, U., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 4050 Mönchengladbach

㉕ **Erfinder:**

Kuhl, Peter, Dipl.-Biol. Dr., 5000 Köln, DE; Hilboll, Gerd, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE; Labaudinière, Richard, Dipl.-Chem. Dr., Charenton, FR

⑤④ [4-(ω-Arytalkyl)-2-thienyl]alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate

⑤⑦ Es werden neue [4-(ω-Arytalkyl)-2-thienyl]alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der allgemeinen Formel I



sowie Herstellungsverfahren und die Verwendung dieser Verbindungen als pharmazeutisches Präparat beschrieben.

**BEST AVAILABLE COPY**

**DE 41 18 014 A 1**

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate sowie entsprechende Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen und derartige Verbindungen aufweisende pharmazeutische Präparate.

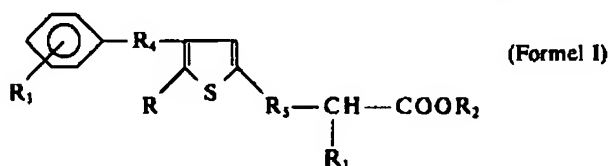
Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) wurde 1979 als Metabolit der Arachidonsäure entdeckt (B. Samuelson et al., Prostaglandins 19, 645 (1980); 17, 785 (1979)). Bei der Biosynthese wird durch das Enzym 5-Lipoxygenase zunächst als zentrales Zwischenprodukt das Leukotrien A<sub>4</sub> gebildet, das dann durch eine spezifische Hydrolase in das LTB<sub>4</sub> umgewandelt wird.

LTB<sub>4</sub> ist ein wichtiger Entzündungsmediator für entzündliche Krankheiten, bei denen Leukozyten in das erkrankte Gewebe einwandern (The Leukotrienes, Chemistry and Biology eds. L. W. Chakrin, D. M. Bailey, Academic Press 1984; J. W. Gillard et al., Drugs of the Future 12, 453 (1987); B. Samuelson et al., Science 237, 1171 (1987); C. W. Parker, Drug Development Research 10, 277 (1987)).

Bisher waren als LTA<sub>4</sub>-Hydrolasehemmer lediglich LTA<sub>3</sub> (J. F. Ewans et al., J. Biol. Chem. 260, 10 966—10 970 (1985)) und LTA<sub>3</sub>-Derivate (J. F. Evans et al., Prostaglandins, Leukotriens and Medicine 23, 167 ff. (1986)) bekannt.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der angegebenen Art zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch [4-(ω-Arylalkyl)-2-thienyl]alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der allgemeinen, nachstehend wiedergegebenen Formel I gelöst:



In dieser Formel I bedeuten:

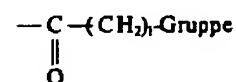
R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

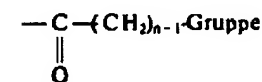
R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe;

R<sub>4</sub> eine (—CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe, eine —CHOH—(—CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>-Gruppe oder eine



mit m = 0—6 und l = 0—5; sowie

R<sub>5</sub> eine (—CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe, eine —CHOH—(—CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe oder eine



mit n = 3—6.

Insbesondere gehören zu den erfindungsgemäßen Verbindungen solche Alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate, bei der in der vorstehend wiedergegebenen allgemeinen Formel I R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> jeweils Wasserstoff sind und bei der R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> entweder die Bedeutung (—CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> bzw. (—CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder



mit m = 0—6, n = 3—6 und l = 0—5 haben.

Desweiteren gehören insbesondere zu den erfindungsgemäßen Alkansäuren allgemein Pentansäuren, Hexansäuren, Heptansäuren oder Octansäuren, vorzugsweise die nachfolgend aufgeführten speziellen Pentan-, Hexan-, Heptan- oder Octansäuren.

5-(4-Phenyl-2-thienyl)-pentansäure

6-(4-Phenyl-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-Phenyl-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-Phenyl-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(2-Phenylethyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-(2-Phenylethyl)-2-thienyl)-hexansäure	5
7-(4-(2-Phenylethyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-(2-Phenylethyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(3-Phenylpropyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-(3-Phenylpropyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-(3-Phenylpropyl)-2-thienyl)-heptansäure	10
8-(4-(3-Phenylpropyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(4-Phenylbutyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-(4-Phenylbutyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-(4-Phenylbutyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-(4-Phenylbutyl)-2-thienyl)-octansäure	15
5-(4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(5-Methyl-4-(2-phenylethyl)-2-thienyl)-pentansäure	20
6-(5-Methyl-4-(2-phenylethyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(5-Methyl-4-(2-phenylethyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(5-Methyl-4-(2-phenylethyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(5-Methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(5-Methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl)-hexansäure	25
7-(5-Methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(5-Methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(5-Methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(5-Methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(5-Methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl)-heptansäure	30
8-(5-Methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(5-Methyl-4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(5-Methyl-4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(5-Methyl-4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(5-Methyl-4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl)-octansäure	35
5-(4-Benzyl-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-Benzyl-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-Benzyl-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-Benzyl-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2-thienyl)-pentansäure	40
6-(4-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(3-Oxo-3-phenylpropyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-(3-Oxo-3-phenylpropyl)-2-thienyl)-hexansäure	45
7-(4-(3-Oxo-3-phenylpropyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-(3-Oxo-3-phenylpropyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(4-Oxo-4-phenylbutyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-(4-Oxo-4-phenylbutyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-(4-Oxo-4-phenylbutyl)-2-thienyl)-heptansäure	50
8-(4-(4-Oxo-4-phenylbutyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(5-Oxo-5-phenylpentyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-(5-Oxo-5-phenylpentyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-(5-Oxo-5-phenylpentyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-(5-Oxo-5-phenylpentyl)-2-thienyl)-octansäure	55
5-(4-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-2-thienyl)-pentansäure	60
6-(4-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-2-thienyl)-heptansäure	
8-(4-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(4-Hydroxy-4-phenylbutyl)-2-thienyl)-pentansäure	
6-(4-(4-Hydroxy-4-phenylbutyl)-2-thienyl)-hexansäure	
7-(4-(4-Hydroxy-4-phenylbutyl)-2-thienyl)-heptansäure	65
8-(4-(4-Hydroxy-4-phenylbutyl)-2-thienyl)-octansäure	
5-(4-(5-Hydroxy-5-phenylpentyl)-2-thienyl)-pentansäure	

- 6-4-[5-Hydroxy-5-phenylpentyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[5-Hydroxy-5-phenylpentyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[5-Hydroxy-5-phenylpentyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[2-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 5 6-4-[2-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[2-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[2-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 6-4-[3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 10 7-4-[3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[4-(4-Chlorphenyl)-butyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 6-4-[4-(4-Chlorphenyl)-butyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[4-(4-Chlorphenyl)-butyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 15 8-4-[4-(4-Chlorphenyl)-butyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 6-4-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-octansäure  
 20 5-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 6-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 25 6-4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[4-(4-Methoxyphenyl)-butyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 6-4-[4-(4-Methoxyphenyl)-butyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 30 7-4-[4-(4-Methoxyphenyl)-butyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[4-(4-Methoxyphenyl)-butyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[5-(4-Methoxyphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 6-4-[5-(4-Methoxyphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[5-(4-Methoxyphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 35 8-4-[5-(4-Methoxyphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 6-4-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethyl]-2-thienyl]-octansäure  
 40 5-4-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 6-4-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[4-(4-Hydroxyphenyl)-butyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 45 6-4-[4-(4-Hydroxyphenyl)-butyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 7-4-[4-(4-Hydroxyphenyl)-butyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[4-(4-Hydroxyphenyl)-butyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-4-[5-(4-Hydroxyphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-pentansäure  
 6-4-[5-(4-Hydroxyphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-hexansäure  
 50 7-4-[5-(4-Hydroxyphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-heptansäure  
 8-4-[5-(4-Hydroxyphenyl)-pentyl]-2-thienyl]-octansäure  
 5-Oxo-5-[5-methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-pentansäure  
 6-Oxo-6-[5-methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-hexansäure  
 7-Oxo-7-[5-methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-heptansäure  
 55 8-Oxo-8-[5-methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-octansäure  
 5-Oxo-5-[5-methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl]-pentansäure  
 6-Oxo-6-[5-methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl]-hexansäure  
 7-Oxo-7-[5-methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl]-heptansäure  
 8-Oxo-8-[5-methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl]-octansäure  
 60 5-Oxo-5-[5-methyl-4-(benzyl)-2-thienyl]-pentansäure  
 6-Oxo-6-[5-methyl-4-(benzyl)-2-thienyl]-hexansäure  
 7-Oxo-7-[5-methyl-4-(benzyl)-2-thienyl]-heptansäure  
 8-Oxo-8-[5-methyl-4-(benzyl)-2-thienyl]-octansäure  
 5-Oxo-5-[5-methyl-4-(phenylethyl)-2-thienyl]-pentansäure  
 65 6-Oxo-6-[5-methyl-4-(phenylethyl)-2-thienyl]-hexansäure  
 7-Oxo-7-[5-methyl-4-(phenylethyl)-2-thienyl]-heptansäure  
 8-Oxo-8-[5-methyl-4-(phenylethyl)-2-thienyl]-octansäure  
 5-Oxo-5-[5-methyl-4-(phenylpropyl)-2-thienyl]-pentansäure

6-Oxo-6-[5-methyl-4-(phenylpropyl)-2-thienyl]-hexansäure	
7-Oxo-7-[5-methyl-4-(phenylpropyl)-2-thienyl]-heptansäure	
8-Oxo-8-[5-methyl-4-(phenylpropyl)-2-thienyl]-octansäure	
5-Oxo-5-[5-methyl-4-(phenylbutyl)-2-thienyl]-pentansäure	
6-Oxo-6-[5-methyl-4-(phenylbutyl)-2-thienyl]-hexansäure	5
7-Oxo-7-[5-methyl-4-(phenylbutyl)-2-thienyl]-heptansäure	
8-Oxo-8-[5-methyl-4-(phenylbutyl)-2-thienyl]-octansäure	
2-Methyl-5-[5-methyl-4-(2-phenylethyl)-2-thienyl]-pentansäure	
2-Methyl-6-[5-methyl-4-(2-phenylethyl)-2-thienyl]-hexansäure	
2-Methyl-7-[5-methyl-4-(2-phenylethyl)-2-thienyl]-heptansäure	10
2-Methyl-8-[5-methyl-4-(2-phenylethyl)-2-thienyl]-octansäure	
2-Methyl-5-[5-methyl-4-benzyl-2-thienyl]-pentansäure	
2-Methyl-6-[5-methyl-4-benzyl-2-thienyl]-hexansäure	
2-Methyl-7-[5-methyl-4-benzyl-2-thienyl]-heptansäure	
2-Methyl-8-[5-methyl-4-benzyl-2-thienyl]-octansäure	15
2-Methyl-5-[5-methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-pentansäure	
2-Methyl-6-[5-methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-hexansäure	
2-Methyl-7-[5-methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-heptansäure	
2-Methyl-8-[5-methyl-4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-octansäure	
2-Methyl-5-[5-methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl]-pentansäure	20
2-Methyl-6-[5-methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl]-hexansäure	
2-Methyl-7-[5-methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl]-heptansäure	
2-Methyl-8-[5-methyl-4-(4-phenylbutyl)-2-thienyl]-octansäure	
2-Methyl-5-[5-methyl-4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäure	
2-Methyl-6-[5-methyl-4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-hexansäure	25
2-Methyl-7-[5-methyl-4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-heptansäure	
2-Methyl-8-[5-methyl-4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-octansäure	

Bevorzugte Derivate der erfindungsgemäßen Alkansäure sind die Ester, insbesondere Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylester, der zuvor allgemein oder speziell aufgeführten Pentan-, Hexan-, Heptan- oder Octansäuren. Insbesondere gehören zu den beanspruchten Alkansäurederivaten die nachfolgend aufgeführten speziellen Verbindungen:

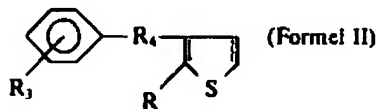
5-(4-Phenyl-2-thienyl)-pentansäure-methylester	
5-(4-Phenyl-2-thienyl)-pentansäure-ethylester	35
5-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäuremethylester	
5-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäureethylester	

Auch kann die erfindungsgemäß beanspruchte Alkansäure in Form eines Salzes, insbesondere eines Alkali- oder Erdalkalisalzes und vorzugsweise in Form eines Natrium- oder Kaliumsalzes, vorliegen. Besonders hervorzuheben sind hierbei die nachfolgend aufgeführten speziellen Salze:

5-(4-Phenyl-2-thienyl)-pentansäure-Natriumsalz	
5-(4-Phenyl-2-thienyl)-pentansäure-Kaliumsalz	
5-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäure-Natriumsalz	45
5-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäure-Kaliumsalz	

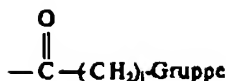
Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren Verfahren zur Herstellung der zuvor genannten Verbindungen.

So sieht eine erste erfindungsgemäße Verfahrensvariante zur Herstellung der zuvor beschriebenen Verbindungen vor, daß man von der nachfolgend durch die allgemeine Formel II wiedergegebenen Phenyl-Alkylthiophen-Verbindung ausgeht.



Hierbei bedeutet in Formel II

R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;  
 R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylamino-Gruppe; und  
 R<sub>4</sub> eine  $(-CH_2)_m$ -Gruppe, eine  $-CHOH(CH_2)_n$ -Gruppe oder eine

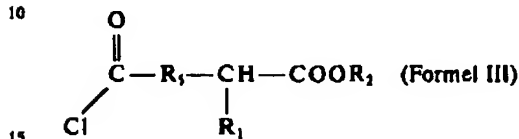


5

mit  $m = 0-6$  und  $l = 0-5$ .

Diese Phenyl-Alkylthiophen-Verbindung der vorstehend wiedergegebenen Formel II wird dann in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel III acyliert.

10



15

In dieser Formel III bedeutet:

$\text{R}_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

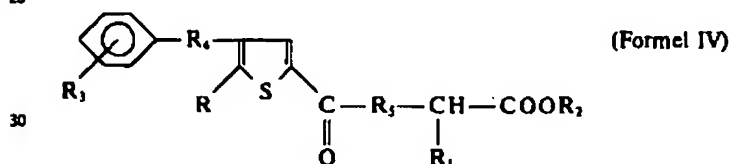
20

$\text{R}_2$  eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe; und

$\text{R}_3$  eine  $(-\text{CH}_2)_n$ -Gruppe mit  $n = 3-6$ .

Der bei der zuvor beschriebenen Acylierung entstandene Ester der Formel IV

25



30

wird dann zur entsprechenden Alkansäure hydrolysiert, wobei in der Formel IV  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  sowie  $n$  und  $m$  in den vorstehenden Formeln II und III angegebenen Bedeutungen haben.

35

Die zuvor beschriebene Friedel-Crafts-Acylierung wird vorzugsweise in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren, z. B. Aluminiumchlorid oder Zinntetrachlorid, in indifferenten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dichlormethan, Nitrobenzol oder Nitromethan, durchgeführt.

Eine weitere Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens sieht vor, daß man den zuvor beschriebenen Alkansäureester der Formel IV oder die hieraus hergestellte Alkansäure reduziert. Hierbei kann der Ester bzw. die Säure so weit reduziert werden, daß die Carbonylgruppe in 2-Stellung zum Thiophenring in eine entsprechende  $\text{CH}_2$ -Gruppe umgewandelt wird. Besonders geeignet ist es bei dem erfindungsgemäßen Verfahren, wenn man diese vollständige Reduktion mit Hydrazin nach Wolff-Kishner oder Huang-Minlon durchführt. Hierbei wird diese Reduktion mit Hydrazin dann vorzugsweise in Gegenwart von Alkalihydroxid, wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in hochsiedenden Lösungsmitteln, wie beispielsweise Diglykol oder Triethylenglykol, bei Temperaturen zwischen  $190^\circ\text{C}$  und  $200^\circ\text{C}$  ausgeführt.

40

45

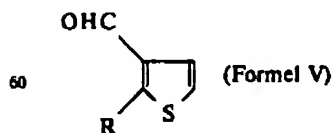
Ist hingegen eine Reduktion der in 2-Stellung am Thiophenring vorgesehenen Carbonylgruppen zur entsprechenden Hydroxygruppe erwünscht, so führt man vorzugsweise diese Reduktion unter den üblichen Bedingungen mit Natriumborhydrid durch.

Die nach den vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellten Thienylalkansäureester können dann zur Herstellung des entsprechenden Salzes verseift, zur Herstellung der freien Säure hydrolysiert oder in beliebiger Weise zur Herstellung eines speziellen Esters umgeestert werden.

50

Um die bei dem zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsverbindungen eingesetzten Phenyl-Alkylthiophen-Verbindungen der vorstehend wiedergegebenen Formel II herzustellen, geht man vorzugsweise von 4-Thiophenaldehyden der nachfolgend wiedergegebenen allgemeinen Formel V aus.

55



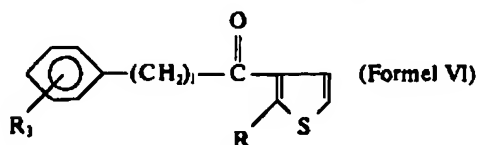
60

Hierbei bedeutet in Formel V  $\text{R}$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe.

65

Durch Umsetzung dieser 4-Thiophenaldehyd-Verbindung der Formel V mit einer entsprechenden Grignard-Verbindung und einer anschließenden Behandlung mit Pyridiniumchlorchromat entsteht dann die nachstehend durch die allgemeine Formel VI wiedergegebene Phenyl-Alkylthiophen-Verbindung, die dann entsprechend mit Hydrazin unter den üblichen Bedingungen einer Wolff-Kishner- oder Huang-Minlon-Reaktion oder mit Natri-

umborhydrid reduziert wird, wie dies vorstehend beschrieben ist.

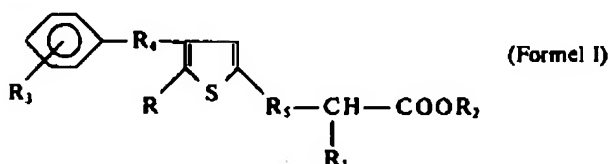


In Formel VI bedeuten

R Wasserstoff oder eine Methylgruppe

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylamino-Gruppe und l = 0–5.

Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren pharmazeutische Präparate, die als pharmazeutischen Wirkstoff mindestens eine Verbindung der nachfolgend wiedergegebenen Formel I neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen enthalten.



In der Formel I bedeuten

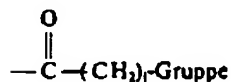
R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

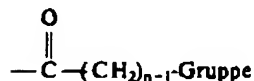
R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylamino-Gruppe;

R<sub>4</sub> eine (–CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe, eine –CHOH–(–CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>-Gruppe, oder eine



mit m = 0–6 und l = 0–5; sowie

R<sub>5</sub> eine (–CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe, eine –CHOH–(–CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>-Gruppe oder eine



mit n = 3–6.

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat, das mindestens einen Wirkstoff der vorstehend wiedergegebenen allgemeinen Formel I und insbesondere der eingangs aufgeführten speziellen Verbindungen aufweist, zeigt eine stark entzündungshemmende Wirksamkeit, die sich insbesondere für die Behandlung von chronisch entzündlichen Prozessen und vorzugsweise zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eignet.

Diese entzündungshemmende Wirksamkeit ist auf eine ausgeprägte Leukotrien-A<sub>4</sub>-Hydrolasehemmende Aktivität zurückzuführen. Diese Leukotrien-A<sub>4</sub>-Hydrolase steuert die Biosynthese des Leukotrien B<sub>4</sub> aus Leukotrien A<sub>4</sub>, einem Metabolit der Arachidonsäure. Somit können insbesondere solche krankhaften Prozesse besonders wirksam gehemmt werden, die in einem Überangebot des Leukotriens B<sub>4</sub> ihre Ursache haben. Hierzu gehören insbesondere Psoriasis und andere Hautkrankheiten, entzündliche Darmläsionen, insbesondere des Dünndarmes, rheumatische Arthritis, Allergien und Asthma.

Wie festgestellt wurde, bewirken die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produkte eine ausgeprägte LTA<sub>4</sub>-Hydrolasehemmung, wie dies im einzelnen auch anhand der nachfolgend wiedergegebenen Tabelle 1 zu entnehmen ist.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate können enteral, so zum Beispiel oral oder rektal, sowie parenteral verabreicht werden. Vorteilhafterweise wird das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat in der Form von Einzeldosen gegeben, wobei die jeweilige Anwendungskonzentration üblicherweise zwischen 1 mg und 500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 10 mg und 150 mg pro Dosis, liegt. Hierbei kann ein derartiges Präparat als Tablette, Dragee, Kapsel, Suppositorium, Granulat, Lösung, Emulsion oder Suspension verabreicht werden.

Vorteilhafte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie der erfindungsgemäßen Verfahren sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert. Die in den Ausführungsbeispielen angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät MAT-311-A aufgenommen.

Zur Bestimmung der LTA<sub>4</sub>-Hydrolasehemmung und der LTB<sub>4</sub>-Produktion wurden nach Standardmethoden isolierte Schweinegranulozyten verwendet.  $1 \times 10^6$  Zellen/ml wurden in Ca<sup>2+</sup>-haltigem Phosphatpuffer suspendiert und in Anwesenheit bzw. Abwesenheit der Testsubstanz mit Arachidonsäure und Calcium-Ionophor A 23 187 inkubiert. Nach fünf Minuten wurden die von der Arachidonsäure abstammenden Produkte aus dem angesäuerten Inkubationsmedium extrahiert und mit einem für die Trennung der 5,12-Dihydroxy-eicosatetraensäuren geeigneten Laufmittel mittels HPLC getrennt (P. Kuhl et al, Prostaglandins 28, S. 783, 1984).

Tabelle 1

Hemmung der Leukotrien-B<sub>4</sub>-Bildung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei einer Konzentration von 20 µmol/l

Verbindung gemäß Beispiel	Hemmung (%)
2	32
5	49
6	30
8	42
10	70

Beispiel 1

5-[4-(3-Phenylpropyl)-2-thienyl]-pentansäure

a) 3-Phenyl-1-(3-thienyl)-1-propanol

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 125 g 2-Phenylethylbromid, 16,4 g Magnesiumspänen und 750 ml Tetrahydrofuran, wurde bei 0°C in 1,75 Stunden eine Lösung von 60 g Thiophen-3-aldehyd in 300 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wurden dann 200 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und anschließend 500 ml 2N-Salzsäure zugetropft. Nach Phasentrennung wurde die Wasserphase zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit je 300 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 111,3 g (95%) Öl.

b) 3-Phenyl-1-(3-thienyl)-1-propanon

Zu einer Mischung aus 110 g Pyridiniumchlorochromat, 11 g Natriumacetat und 800 ml Dichlormethan wurde unter Rühren in 15 Minuten eine Lösung aus 111 g 3-Phenyl-1-(3-thienyl)-1-propanol in 300 ml Dichlormethan zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur auf 40°C stieg. Nach einer Stunde Rühren bei 40°C wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Die schwarze Reaktionsmischung wurde durch eine 6 cm hohe Kieselgelschicht (d = 10 cm) filtriert und das Filtrationsmittel mit 3 l Dichlormethan eluiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt und der Rückstand ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 103 g (94%) Öl

c) 3-(3-Phenylpropyl)-thiophen

Eine Mischung aus 103 g ungereinigtem 3-Phenyl-1-(3-thienyl)-1-propanon (Beispiel 1b), 75 g Hydrazinhydrat, 1 l Triäthylenglykol und 112 g Kaliumhydroxid wurde 3 Stunden auf 210°C erhitzt und danach langsam ein Gemisch aus Hydrazin und Wasser abdestilliert (1 Stunde). Nach Abkühlen wurde mit 1 l Eiswasser hydrolysiert, mit Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 600 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 500 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rück-



stand wurde destilliert.

Ausbeute: 74 g (76%) Öl mit  $K_{p,0,1 \text{ mbar}} = 80-85^\circ \text{C}$ .

d) 5-Oxo-5-[4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-pentansäuremethylester

5

Zu einer Mischung aus 20 g 3-(3-Phenylpropyl)-thiophen, 15,6 g Pentandisäure-methylester-chlorid und 150 ml 1,2-Dichlorethan wurden in 1,25 Stunden bei  $5-10^\circ \text{C}$  31,3 g Zinntetrachlorid zugetropft. Anschließend wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolysieren mit 300 ml Eiswasser wurden die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 150 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Diethylether-Petrolether 20-80) gereinigt.

10

Ausbeute: 11 g (33%) Öl (polarere Komponente).

15

e) 5-Oxo-5-[4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-pentansäure

Eine Mischung aus 10 g 5-Oxo-5-[4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-pentansäuremethylester, 3,6 g Natriumhydroxid und 120 ml Ethanol wurde 2 Stunden bei  $60^\circ \text{C}$  gerührt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand wurde in 300 ml Wasser aufgenommen, mit 1N-Salzsäure auf pH 5 eingestellt und zweimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

20

Ausbeute: 8,9 g (93%) Öl.

25

f) 5-[4-(3-Phenylpropyl)-2-thienyl]-pentansäure

Analog Beispiel 1c) aus:

30

8,7 g 5-Oxo-5-[4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-pentansäure  
5,25 g Hydrazinhydrat  
50 ml Triethylenglykol  
7,7 g Kaliumhydroxid

35

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 98/2).

Ausbeute: 5,4 g (64%) Öl  
IR:  $1707 \text{ cm}^{-1}$ .

40

Beispiel 2

6-[4-(3-Phenylpropyl)-2-thienyl]-hexansäure

45

a) 6-Oxo-6-[4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-hexansäuremethylester

Analog Beispiel 1d) aus:

20 g 3-(3-Phenylpropyl)-thiophen (Beispiel 1c))  
15,5 g Hexandisäure-methylester-chlorid (hergestellt nach Archer et al., J. Am. Chem. Soc. 66 (1944), 1636)  
150 ml 1,2-Dichlorethan 27,2 g Zinntetrachlorid

50

Ausbeute: 8,8 g (26%). Polarere Komponente mit einem Schmelzpunkt von  $52^\circ \text{C}$ .

55

b) 6-Oxo-6-[4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-hexansäure

Analog Beispiel 1e) aus:

8,8 g 6-Oxo-6-[4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-hexansäuremethylester  
3,1 g Natriumhydroxid  
160 ml Ethanol

60

Ausbeute: 8,2 g (97%) Öl.

65

c) 6-[4-(3-Phenylpropyl)-2-thienyl]-hexansäure

Analog Beispiel 1c) aus:

8,2 g 6-Oxo-6-[4-(3-phenylpropyl)-2-thienyl]-hexansäure  
 4,7 g Hydrazinhydrat  
 60 ml Triethylenglykol  
 7 g Kaliumhydroxid

5 Ausbeute: 3,8 g (48%) Öl  
 IR: 1708  $\text{cm}^{-1}$ .

### Beispiel 3

10 5-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäure

a) 5-Phenyl-1-(3-thienyl)-1-pentanol

15 Analog Beispiel 1a) aus:

147 g 4-Phenyl-2-brombutan  
 16,7 g Magnesiumspänen  
 1,05 l Tetrahydrofuran  
 20 61,8 g Thiophen-3-aldehyd

Ausbeute: 113 g (84%) Öl.

b) 5-Phenyl-1-(3-thienyl)-1-pentanon

25 Analog Beispiel 1b) aus:

108 g 5-Phenyl-1-(3-thienyl)-1-pentanol  
 95 g Pyridiniumchlorochromat  
 30 9,5 g Natriumacetat  
 1,1 l Dichlormethan

Ausbeute: 105 g (98%) Öl.

35 c) 3-(5-Phenylpentyl)-thiophen

Analog Beispiel 1c) aus:

160 g 5-Phenyl-1-(3-thienyl)-1-pentanol  
 40 124 g Hydrazinhydrat  
 800 ml Triethylenglykol  
 147 g Kaliumhydroxid

Ausbeute: 114 g (75%) Öl,  $K_{p0,04 \text{ mbar}} = 118^\circ\text{C}$

45 d) 5-Oxo-5-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäureethylester

Analog Beispiel 1d) aus:

50 20 g 3-(5-Phenylpentyl)-thiophen  
 15,5 g Pentandisäure-ethylester-chlorid  
 150 ml 1,2-Dichlorethan  
 27,2 g Zinntetrachlorid

55 Ausbeute: 7,9 g (24%) Öl (polarere Komponente)

e) 5-Oxo-5-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäure

Analog Beispiel 1e) aus:

60 7,9 g 5-Oxo-5-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäureethylester  
 140 ml Ethanol  
 2,5 g Natriumhydroxid

65 Ausbeute: 6,9 g (94%) Öl.

## f) 5-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäure

Analog Beispiel 1c) aus:

6,9 g 5-Oxo-5-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-pentansäure  
 3 g Hydrazinhydrat  
 50 ml Triethylenglykol  
 5,6 g Kaliumhydroxid

Ausbeute: 1,5 g (23%) Öl  
 IR: 1707  $\text{cm}^{-1}$ .

## Beispiel 4

## 6-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-hexansäure

## a) 6-Oxo-6-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-hexansäuremethylester

Analog Beispiel 1d) aus:

15 g 3-(5-Phenylpentyl)-thiophen (Beispiel 3c))  
 11,6 g Hexandisäure-methylester-chlorid  
 100 ml 1,2-Dichlorethan  
 20,4 g Zinntetrachlorid

Ausbeute: 8 g (33%) Öl (polarere Komponente).

## b) 6-Oxo-6-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-hexansäure

Analog Beispiel 1e) aus:

8 g 6-Oxo-6-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-hexansäuremethylester  
 160 ml Ethanol  
 2,6 g Natriumhydroxid

Ausbeute: 7,5 g (97%) Öl.

## c) 6-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-hexansäure

Analog Beispiel 1c) aus:

7,5 g 6-Oxo-6-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-hexansäure  
 4,6 ml Hydrazinhydrat  
 60 ml Triethylenglykol  
 6,8 g Kaliumhydroxid

Ausbeute: 3,3 g (46%) Öl  
 IR: 1707  $\text{cm}^{-1}$ .

## Beispiel 5

## 7-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-heptansäure

## a) 7-Oxo-7-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 1d) aus:

15 g 3-(5-Phenylpentyl)-thiophen  
 15 g Heptandisäure-ethylester-chlorid (hergestellt nach Wilds et al., J. Am. Chem. Soc. 70 (1948), 2427)  
 100 ml 1,2-Dichlorethan  
 20,3 g Zinntetrachlorid

Ausbeute: 9,9 g (38%) Öl (polarere Komponente).

## b) 7-Oxo-7-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1e) aus:

9,8 g 7-Oxo-7-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-heptansäureethylester  
100 ml Ethanol  
3,3 g Natriumhydroxid

5 Ausbeute: 6,8 g (75%) Öl.

c) 7-[4-(5-Phenylpentyl)-2-thienyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1c) aus:

10 6,7 g 7-Oxo-7-[4-(5-phenylpentyl)-2-thienyl]-heptansäure  
3,4 ml Hydrazinhydrat  
60 ml Triethylenglykol  
5 g Kaliumhydroxid

15 Ausbeute: 4,9 g (75%) Öl.  
IR: 1707  $\text{cm}^{-1}$ .

Beispiel 6

20 7-Oxo-7-[4-(3-oxo-3-phenyl-propyl)-2-thienyl]-heptansäure

a) 1-Phenyl-3-(3-thienyl)-1-propanon

25 Eine Mischung aus 54 g 2-Benzoyl-3-(3-thienyl)-propionsäureethylester, hergestellt durch Alkylierung von Benzoylessig-säureethylester mit 3-Chlormethyl-thiophen,  $K_{p,15 \text{ Torr}} = 145^\circ\text{C}$  und 225 g 5%iger Natronlauge wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 ml 6N-Natronlauge wurde 24 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wurde mit Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 400 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand destilliert.

30 Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 31 g (76%) Öl,  $K_{p,0,01 \text{ mbar}} = 120^\circ\text{C}$

b) 7-Oxo-7-[4-(3-oxo-3-phenyl-propyl)-2-thienyl]-heptansäureethylester

35 Zu einer Mischung aus 36,3 g Aluminiumtrichlorid und 80 ml 1,2-Dichlorethan wurde bei  $10^\circ\text{C}$  in 30 Minuten eine Lösung von 27,3 g Heptandisäure-ethylester-chlorid in 80 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Anschließend wurde eine Mischung aus 26 g 1-Phenyl-3-(3-thienyl)-1-propanon und 80 ml 1,2-Dichlorethan in 1 Stunde bei  $10^\circ\text{C}$  zugetropft.

40 Nach zweistündigem Rühren bei  $25^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionsmischung auf 500 ml Eiswasser gegeben, die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase wurde zweimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Diethylether/Petrolether 50/50) gereinigt.

45 Ausbeute: 12 g (25%) (polarere Komponente). Kristalle mit einem Schmelzpunkt von  $66-68^\circ\text{C}$ .

c) 7-Oxo-7-[4-(3-oxo-3-phenyl-propyl)-2-thienyl]-heptansäure

50 Analog Beispiel 1e) aus:

12 g 7-Oxo-7-[4-(3-oxo-3-phenyl-propyl)-2-thienyl]-heptansäureethylester  
3,6 g Natriumhydroxid  
200 ml Ethanol

55 Reinigung durch Umkristallisation aus Essigsäureethylester unter Verwendung von Aktivkohle.

Ausbeute: 6,8 g (67%). Weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von  $128-129^\circ\text{C}$   
IR (in KBr): 1658, 1682, 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

60

Beispiel 7

7-Hydroxy-7-[4-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-thienyl]-heptansäure

65 Zu einer Lösung von 0,73 g 7-Oxo-7-[4-(3-oxo-3-phenylpropyl)-2-thienyl]-heptansäure (Beispiel 6) in 10 ml Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 80 mg Natriumborhydrid in 0,25 ml Wasser hinzugefügt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wurde nochmals eine Lösung von 160 mg Natriumborhydrid in 0,5 ml Wasser hinzugefügt und weitere 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt

und der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst. Nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wurde dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 0,56 g (75%) Öl.  
IR: 1708  $\text{cm}^{-1}$ .

5

## Beispiel 8

## 7-[4-(3-Phenyl-propyl)-2-thienyl]-heptansäure

10

Analog Beispiel 1c) aus:

8,7 g 7-Oxo-7-[4-(3-oxo-3-phenyl-propyl)-2-thienyl]-heptansäure (Beispiel 6)  
4,6 g Hydrazinhydrat  
60 ml Triethylenglykol  
6,75 g Kaliumhydroxid

15

Ausbeute: 5 g (62%) Öl.  
IR: 1707  $\text{cm}^{-1}$ .

20

## Beispiel 9

## 7-(4-Phenyl-2-thienyl)-heptansäure

25

## a) 7-Oxo-7-(4-phenyl-2-thienyl)-heptansäureethylester

Analog Beispiel 1d) aus:

14,89 g 3-Phenylthiophen (hergestellt nach Tamao et al, Tetrahedron 38 (1982), 3347—3354)  
19,21 g Heptandisäure-ethylester-chlorid  
150 ml Dichlorethan  
29,07 g Zinntetrachlorid

30

Das Zinntetrachlorid wurde bei  $-5^{\circ}\text{C}$  zugetropft. Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester 9/1).

35

Ausbeute: 12,4 g (40,4%) Öl.

## b) 7-(4-Phenyl-2-thienyl)-heptansäure

40

Analog Beispiel 1c) aus:

12,4 g 7-Oxo-7-(4-phenyl-2-thienyl)-heptansäureethylester  
5,63 g Hydrazinhydrat  
8,4 g Kaliumhydroxid  
100 ml Triethylenglykol

45

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester 9/1). Der Rückstand wurde zweimal aus Toluol umkristallisiert.

50

Ausbeute: 6,2 g (57,3%). Weißliche Kristalle mit einem Schmelzpunkt von  $98^{\circ}\text{C}$   
IR (KBr): 1697  $\text{cm}^{-1}$ .

## Beispiel 10

55

## 7-(4-Benzyl-2-thienyl)-heptansäure

## a) 7-Oxo-7-(4-benzyl-2-thienyl)-heptansäureethylester

Analog Beispiel 1d) aus:

15,41 g 3-Benzylthiophen  
18,28 g Heptandisäure-ethylester-chlorid  
100 ml Dichlorethan  
27,69 g Zinntetrachlorid

60

65

Das Zinntetrachlorid wurde bei  $-5^{\circ}\text{C}$  zugetropft. Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel

30—60  $\mu\text{m}$ ; Hexan/Essigsäureethylester 9/1).

Ausbeute: 11,4 g (37,6%) Öl (polarere Komponente)

5

b) 7-(4-Benzyl-2-thienyl)-heptansäure

Analog Beispiel 1c) aus:

11,4 g 7-Oxo-7-(4-benzyl-2-thienyl)-heptansäureethylester

10 4,95 g Hydrazinhydrat

7,4 g Kaliumhydroxid

100 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Dichlormethan).

15

Ausbeute: 8,95 g (89,8%) gelbliche Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 39°C.

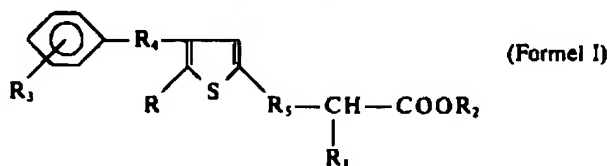
IR (KBr): 1708  $\text{cm}^{-1}$ .

# Patentansprüche

20

1. [4-( $\omega$ -Arylalkyl)-2-thienyl]alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der allgemeinen Formel I

25



30

worin

R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

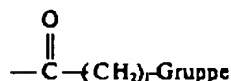
R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

35

R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylaminogruppe;

R<sub>4</sub> eine  $(-\text{CH}_2)_m$ -Gruppe, eine  $-\text{CHOH}-(-\text{CH}_2)_l$ -Gruppe oder eine

40

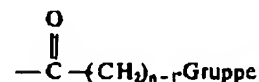


45

mit  $m = 0-6$  und  $l = 0-5$ ; sowie

R<sub>5</sub> eine  $(-\text{CH}_2)_n$ -Gruppe, eine  $-\text{CHOH}-(-\text{CH}_2)_{n-1}$ -Gruppe oder eine

50

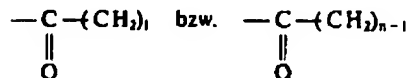


mit  $n = 3-6$  bedeuten.

55

2. Alkansäure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> jeweils Wasserstoff sind und daß R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die Bedeutung  $(-\text{CH}_2)_m$  bzw.  $(-\text{CH}_2)_n$  oder

60



mit  $m = 0-6$ ,  $n = 3-6$  und  $l = 0-5$  haben.

65

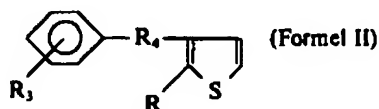
3. Alkansäure nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkansäure eine Pentan-, Hexan-, Heptan- oder Octansäure ist.

4. Alkansäurederivat nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Alkansäureester, insbesondere ein Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylester, ist.

5. Verfahren zur Herstellung der Alkansäure nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekenn-

zeichnet,

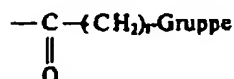
a) daß man eine Phenyl-Alkylthiophen-Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

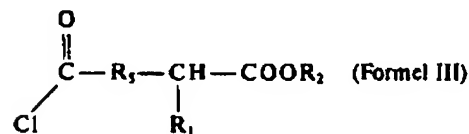
R<sub>4</sub> eine  $(-CH_2)_m$ -Gruppe, eine  $-CHOH-(-CH_2)_l$ -Gruppe oder eine



mit  $m = 0-6$  und  $l = 0-5$ ; sowie

R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylamino-Gruppe bedeuten

in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel III



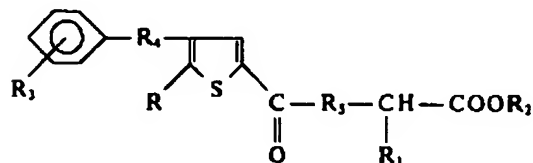
acyliert, worin

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe; und

R<sub>3</sub> eine  $(-CH_2)_n$ -Gruppe mit  $n = 3-6$  bedeuten,

b) und daß man den entstandenen Ester der Formel IV



zur entsprechenden Alkansäure hydrolysiert, wobei in der Formel IV R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die in den Formeln II und III angegebenen Bedeutungen haben.

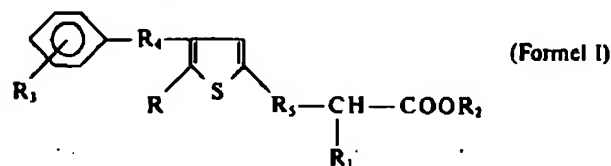
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man den Alkansäureester der Formel IV oder die hieraus hergestellte Alkansäure derart reduziert, daß die in 2-Stellung am Thiophenring befindliche Carbonylgruppe in eine  $CH_2$ -Gruppe umgewandelt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Reduktion nach Wolff-Kishner oder Huang-Minlon mit Hydrazin durchführt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Alkansäure verestert oder aus der Alkansäure durch Zugabe einer Alkalilauge das entsprechende Salz herstellt.

9. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man den Alkansäureester der Formel IV oder die hieraus hergestellte Alkansäure mit Natriumborhydrid derart reduziert, daß die in 2-Stellung am Thiophenring befindliche Carbonylgruppe in eine  $CHOH$ -Gruppe umgewandelt wird.

10. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutischen Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I



neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen enthält, worin

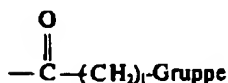
R Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Methylgruppe;

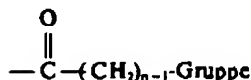
R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-, eine Methoxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-, eine Amino- oder eine Alkylamino-Gruppe, insbesondere eine Dimethylamino- oder Methylamino-Gruppe;

R<sub>4</sub> eine  $(-\text{CH}_2)_m$ -Gruppe, eine  $-\text{CHOH}-(-\text{CH}_2)_l$ -Gruppe oder eine



mit  $m = 0-6$  und  $l = 0-5$ ; sowie eine  $(-\text{CH}_2)_n$ -Gruppe, eine  $-\text{CHOH}-(-\text{CH}_2)_{n-1}$ -Gruppe oder eine



mit  $n = 3-6$  bedeuten.

11. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es die mindestens eine Verbindung der Formel I in einer Konzentration zwischen 1 mg und 500 mg, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 10 mg und 150 mg, pro Dosis aufweist.

12. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 10 oder 11 als Hemmer der LTB<sub>4</sub>-Biosynthese durch Inhibition der LTA<sub>4</sub>-Hydrolase bei allen Erkrankungen, an denen das Leukotrien B<sub>4</sub> beteiligt ist.

13. Verwendung des pharmazeutischen Produktes nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen oder Hautreizungen, insbesondere von Ekzemen, Psoriasis und/oder Aknen.

14. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung von Arthritis.

15. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung von Asthma oder Rhinitis.

16. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**